

血液・凝固系疾患分野

家族性血球貪食症候群

1. 概要

家族性血球貪食症候群はリンパ球の細胞障害性顆粒の産生および搬送・分泌過程を制御する遺伝子群の異常により、マクロファージやリンパ球の過剰反応が持続し、多様な臓器障害が引き起こされる。生後すぐに発症する例も存在する。血球貪食による血液系の異常が顕著であり、重症例では死に至る疾患群である。

2. 疫学

年間 10 例程度が新規に発症する。

3. 原因

家族性血球貪食症候群の原因としてはパーフォリン, syntaxin11, MUNC 13-4、Munc18-2 の遺伝子異常が報告されているが、日本人の約 40%の症例では原因遺伝子が不明である。

4. 症状

抗生剤不応性で持続する発熱、皮疹、肝脾腫、リンパ節腫張、出血症状、けいれん、肺浸潤、腎障害、下痢、顔面浮腫、など多彩である。

5. 合併症

感染症、DIC を併発することが多い。その他、高 LDH 血症を伴う肝機能障害、凝固異常、低蛋白血症、低コレステロール血症、高トリグリセライド血症、高フェリチン血症などが観察されることがある。骨髄は低形成のことが多く、血球のうち主に赤血球を貪食するマクロファージが増加する。

6. 治療法

骨髄移植

7. 研究班

血液免疫系細胞分化障害による疾患の診断と治療に関する調査研究班

血液・凝固系疾患分野

家族性樹状細胞欠損症

1. 概要

樹状細胞を完全に欠損する免疫不全症。

2. 疫学

国内で28症例が確認されているが、診断されていない症例が多く存在する。

3. 原因

一部は転写因子 GATA2 遺伝子の変異によることが、2011年に解明された。他の多くの樹状細胞欠損症の原因遺伝子は解明されていない。

4. 症状

抗原提示細胞としての樹状細胞が欠損することから、抗原特異T細胞、抗原特異B細胞への機能的分化が障害され、易感染性を呈する。結核の重症化、水痘の重症化、サルモネラ感染の重症化が特徴的である。

5. 合併症

B細胞欠損、単球欠損、NK細胞欠損、Th17細胞欠損が合併することがある。その結果、多彩な微生物に対する易感染性を示す。

6. 治療法

造血幹細胞移植。感染症に対する予防的抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤投与。

7. 研究班

血液免疫系細胞分化障害による疾患の診断と治療に関する調査研究班

血液・凝固系疾患分野

エプシュタイン症候群

1. 概要

エプシュタイン症候群は、1) 巨大血小板性血小板減少症、2) 進行性腎機能障害、3) 難聴を合併する遺伝性疾患である。特に腎機能腎障害は進行性であり、症例により思春期にすでに末期腎不全に至る。難聴（ほぼ完全な聴力消失）をと伴うため、QOL は著しく損なわれ、また血小板減少があることから、血液透析や手術なども困難を極める難治性疾患である。

2. 疫学

国内で40症例程度が確認されている。

3. 原因

エプシュタイン症候群は非筋性ミオシン重鎖 2A (MYH9 遺伝子によりコードされる) 異常によることが明らかにされた。メイヘグリン異常症も MYH9 異常により発症するが、遺伝子の特定の変異を有するものがエプシュタイン症候群を発症することが判明しつつある。

4. 症状

巨大血小板性血小板減少症

進行性腎機能障害（進行が早いものは思春期に末期腎不全にいたる）

難聴（進行が早いものは20歳台で完全に聴力を失う）

5. 合併症

腎不全、出血傾向にともなう種々の合併症がある。

6. 治療法

アンジオテンシン受容体拮抗薬

7. 研究班

血液免疫系細胞分化障害による疾患の診断と治療に関する調査研究班

血液・凝固系疾患分野

慢性肉芽腫症

1. 概要

好中球、好酸球、単球、マクロファージなどの食細胞が異常をきたす、先天性の免疫不全症である。

2. 疫学

300～400名程度

3. 原因

殺菌機構の中心的役割を果たすスーパーオキシド (O⁻2) や過酸化水素 (H₂O₂) などの産生低下が起こり、殺菌能低下が起きる。日本では伴性劣性遺伝形式をとり、男児に発症する gp91 - p h o x 欠損型が約4分の3を占める。

4. 症状

生後数カ月から非H₂O₂産生カタラーゼ陽性菌である黄色ブドウ球菌や大腸菌、クレブシエラなどの細菌、結核菌、BCG菌などの細胞内寄生菌、およびアスペルギルスやカンジダなどの真菌に対する難治性の感染症を繰り返す。また機序は明らかではないが、皮膚やリンパ節、消化管などに肉芽腫を形成する。

5. 合併症

感染症、肉芽腫

6. 治療法

ST合剤、抗結核剤、抗真菌剤の予防投与。

インターフェロン γ による感染症抑制。

造血幹細胞移植が根治療法。

遺伝子治療の報告もある。

7. 研究班

血液免疫系細胞分化障害による疾患の診断と治療に関する調査研究班

血液・凝固系疾患分野

細網異形成症

1. 概要

多系統の細胞の分化障害により多系統、多臓器に発症することを特色とする難病である。各系統細胞の分化過程でアポトーシスに陥ることが予想されているが、詳細は不明である。

典型例では、Tリンパ球分化障害、骨髄系細胞分化障害、感音性難聴を呈する。その他、多臓器の障害の報告もあるが、実態が明らかでない

また、非典型例では、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、骨髄不全との鑑別診断が困難である。また、単独の感音性難聴患者の中に見逃されていると考えられる。

2. 疫学

フランスで17名、ドイツで11名、その他の国で約30例が報告されている。国内では、疫学調査がなされていないため患者数は不明であるが、申請者は4例を把握している。しかし諸外国の報告数と比べ少ないため、多数例が診断されていないと考えられる。また、非典型例は数100例程度存在するとされる。

3. 原因

原因不明であるが、一部の症例でAK2が原因遺伝子であることが報告された。しかし、その遺伝子異常と発症機序の関連は不明である。

AK2正常の細網異形成症については、家系分析による原因遺伝子同定が進行中である。

4. 症状

好中球減少、Tリンパ球減少、易感染性、感音性難聴

典型例では、造血幹細胞移植のみで救命できる。移植後合併症（GVHDなど）が長期に続く場合がある。

非典型例では、易感染性、高発がん、感音性難聴が認められる。

5. 合併症

悪性リンパ腫など悪性腫瘍の高頻度発症

6. 治療法

根治治療は造血幹細胞移植。それまでの間は感染症治療（抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤）、G-CSF投与を行う。感音性難聴については補聴器を早期から使用する。

7. 研究班

血液免疫系細胞分化障害による疾患の診断と治療に関する調査研究班

血液・凝固系疾患分野

X連鎖血小板減少症

1. 概要

X連鎖血小板減少症（XLT）は小型血小板を伴う単独血小板減少症を特徴とする劣勢遺伝性疾患である。XLTの遺伝子座は連鎖解析によりXp11染色体に位置づけられ、近年クローン化されたウイスコットアルドリッチ症候群遺伝子WASPであることが明らかになった。

2. 疫学

国内で100名程度

3. 原因

XLTはWASPの4番目のエクソンが突然変異した結果、WASPのPHドメインへの結合蛋白が機能せず、血小板の分化障害が起きるとされている。

4. 症状

血小板減少、出血傾向、自己免疫疾患、リンパ増殖疾患

5. 合併症

悪性リンパ腫、自己免疫疾患

6. 治療法

造血幹細胞移植

7. 研究班

血液免疫系細胞分化障害による疾患の診断と治療に関する調査研究班

血液・凝固系疾患分野

ウイスコットアルドリッチ症候群

1. 概要

サイズの減少を伴う血小板減少・湿疹・反復する細菌性及び日和見感染症などを主な症状とする X 連鎖性劣性遺伝形式をとる免疫不全症である。血小板減少のみを特徴とする X 連鎖血小板減少症 (X-linked Thrombocytopenia; XLT) も WAS と同一の遺伝子異常による。責任遺伝子は Xp11.22-p11.23、wasp (ウイスコットアルドリッチ症候群プロテイン) 遺伝子。ヨーロッパでは 1/25 万人の頻度。

2. 疫学

150 名程度

3. 原因

WASP が原因遺伝子である。

4. 症状

血小板減少による出血傾向、アトピー性皮膚炎様の湿疹、易感染性（細胞性免疫異常、血清 IgM 低値。血清 IgE は高値が多い。）

血小板減少がほぼ全例で見られ、出生直後から見られることが多く、初発症状の約 8 割を占める。血便、皮下出血、頭蓋内出血は高頻度に起きる。血小板サイズの低下を伴う。

5. 合併症

悪性リンパ腫、自己免疫疾患

6. 治療法

同種造血幹細胞移植術が根治療法で、重症例では、ドナーを確保し早期に移植を行う必要がある。移植までの間、感染症、血小板減少、湿疹に対して対症的に治療を行う。欧米では遺伝子治療が試みられ、良い成績を上げている。

7. 研究班

血液免疫系細胞分化障害による疾患の診断と治療に関する調査研究班

血液・凝固系疾患分野

エンバーガー症候群

1. 概要

変異遺伝子によってリンパ浮腫（リンパ系の障害のために腫れ手足）、リンパ球、樹状細胞、単球分化障害、難聴や白血病を引き起こす。

2. 疫学

100名程度

3. 原因

FoxO2、VEGFR-3、SOX18、GATA2 の遺伝子異常が報告されている。しかしこれらの異常を認めるものは一部で、孤立性の発症も多く、原因不明な症例が多い。

4. 症状

本疾患に特徴的な症状は、下肢に発症する慢性進行性の浮腫、免疫細胞の分化障害による易感染性である。

5. 合併症

蜂窩織炎、白癬症、皮膚感染症、リンパ漏、皮膚潰瘍、色素沈着、皮膚の乾燥、硬化、象皮病、関節機能障害、リンパ管肉腫。

6. 治療法

今なお有効な治療がないのが現状である。保存的治療として、肢挙上、運動制限、マッサージ療法とバンデージ（圧迫）治療がある。また本邦で開発された低侵襲治療として、リンパ球動注療法がある。

7. 研究班

血液免疫系細胞分化障害による疾患の診断と治療に関する調査研究班

血液・凝固系疾患分野

先天性好中球減少症

1. 概要

先天的な好中球の減少 ($< 1500/\mu\text{l}$) を特徴とする疾患群。乳幼児期に重症感染症で発見される。末梢血好中球数は $0-500/\mu\text{l}$ 未満と著明に減少している。

2. 疫学

約 1,000 人 (推定)

3. 原因

原因遺伝子として HAX1, ELA2, Gfi1, WASP が症例で知られているが、原因遺伝子が不明な症例も多い。好中球の分化障害が原因と考えられている。

4. 症状

好中球減少に伴う易感染性で、しばしば重症感染症を合併する。感染に伴い、発熱や感染臓器に応じた症状が出現する。細菌感染のみならず真菌感染を合併することもある。

5. 合併症

感染症を合併している場合、感染している臓器に応じた症状が出現する。例として、細菌性肺炎を合併した場合は呼吸困難や発熱が出現し、髄膜炎などを合併した場合には意識障害・発熱などの症状が出現する。好発感染臓器は肺、泌尿器、腸管、皮膚などであるがあらゆる臓器に感染を起こしうる。

6. 治療法

G-CSF 投与を行う。G-CSF 投与により MDS (骨髄異形成症候群)、AML (急性骨髄性白血病) を発症することが知られており、3 歳頃までに造血幹細胞移植で治療する。感染症に対しては原因菌の同定とともに速やかに抗生剤の投与を行う。

7. 研究班

血液免疫系細胞分化障害による疾患の診断と治療に関する調査研究班